ENFERMEDADES INFECCIOSAS

A la espera de la explosión

La creación artificial de virus de la gripe aviar que podrían propagarse entre los humanos ha encendido un debate sobre la necesidad de proteger a la población frente a la libertad para investigar

Fred Guterl



FOTOILUSTRACIÓN DE KYLE BEAN Y SAM HOFMAN

Las gallinas ya padecían la enfermedad cuando Yoshihiro Kawaoka llegó a EE.UU., en agosto de 1983. Pocos meses antes, en abril, un virus de la gripe aviar había aparecido en las granjas avícolas del este de Pensilvania, pero los veterinarios lo habían considerado de baja patogenicidad, es decir, hacía enfermar a las aves pero apenas mataba a algunas de ellas. Sin embargo, mientras el virus se extendía por las granjas avícolas, se formó una cepa nueva. Las gallinas empezaron a morir en grandes cantidades y los granjeros comenzaron a temer por su medio de vida. El estado llamó al Departamento de Agricultura de EE.UU., que estableció un centro de mando y control temporal en un centro comercial a las afueras de Lancaster. Con el fin de contener la epidemia, se sacrificaron 17 millones de aves desde Pensilvania hasta Virginia.

Kawaoka era un joven investigador japonés que había empezado a trabajar en el Hospital de Investigación Pediátrica San Judas, en Memphis. Su jefe, el virólogo Robert Webster, defendía una teoría: los virus de la gripe humana se originaban en poblaciones avícolas, circulaban de forma inofensiva entre los patos y los gansos y, de vez en cuando, una cepa adquiría la capacidad de sobrevivir en las vías respiratorias superiores de los humanos. Afirmaba que, para combatir la gripe humana, había que comprender primero la gripe aviar. En noviembre, cuando Webster se enteró de la gravedad del brote, lo dejó todo y se dirigió a la zona afectada.

Kawaoka se quedó y siguió el desarrollo de la crisis desde detrás de la cabina de seguridad biológica del laboratorio de biocontención del hospital de Memphis. De las muestras que le enviaron desde el terreno extrajo el virus y lo cultivó. Con él infectó gallinas que introdujo en jaulas alineadas en la pared y esperó a ver qué sucedía. Los resultados le llenaron de preocupación: todas las gallinas habían perecido (la tasa de mortalidad era del cien por cien). Al realizarles la autopsia descubrió que el virus era un patógeno despiadado que afectaba a casi todos los órganos, de modo semejante a como actuaban determinadas cepas del virus del Ébola en los humanos.

En los meses que siguieron a la crisis, Kawaoka se preguntaba por qué en abril la cepa del virus había sido tan leve y en noviembre se había vuelto tan letal. Decidió comparar ambas cepas. Observó que la diferencia se debía a unos pequeños cambios experimentados por el virus. «Ello significaba que se había formado un virus muy patógeno a partir de una sola mutación», me comentó Kawaoka en una entrevista en 2010. Es decir, había numerosas posibilidades de que aparecieran virus de la gripe extremadamente patógenos, en especial en las aves.

Esa experiencia hizo comprender a Kawaoka la necesidad urgente de conocer el modo en que el virus de la gripe aviar causaba problemas a los humanos. Ese conocimiento permitiría determinar la mejor manera de detectarlo con rapidez y preparar vacunas y tratamientos eficaces contra el patógeno. Sobre todo, deseaba saber si una gripe aviar mortífera, semejante a la que había arrasado las granjas avícolas en 1983, podía convertirse en una enfermedad humana. Y si así fuera, ¿qué secuencia tenía que adquirir el virus en su código genético?

Kawaoka halló la respuesta unos treinta años después. Tomó un virus de la gripe aviar, un virus tipo H5N1 que vive en las aves, y lo combinó con el virus H1N1 de la pandemia de 2009. A continuación realizó pruebas con el virus híbrido en hurones (animal empleado en las investigaciones como modelo sustitutivo de los humanos) y observó que se propagaba con rapidez a través de gotitas transportadas por el aire. Con esos resultados, la idea de que un virus de la gripe H5N1 pudiera convertirse en un patógeno humano dejó de ser una hipótesis. Si ello se había logrado en un laboratorio, la naturaleza también lo haría.

Kawaoka envió su trabajo a la revista *Nature*, que lo remitió a sus revisores. El virólogo Ron Fouchier, del Centro Médico Erasmus, en Rotterdam, también desarrolló de forma independiente un virus H5N1 que podía transmitirse a los humanos y lo ensayó en hurones; remitió su trabajo a la revista *Science*. En algún momento, la Casa Blanca conoció esos estudios. En diciembre de 2011, algunos responsables en bioseguridad presionaron para que se retrasara su publicación y se llevara a cabo una moratoria en las investigaciones.

Los expertos en bioseguridad temían que uno de esos virus afectara a las personas del modo en que el virus de 1983 lo había hecho en las gallinas. Si tal era el caso, la investigación podía servir de base para desarrollar un arma biológica. O tal vez, el virus podía escaparse del laboratorio a través de un trabajador infectado accidentalmente. Durante los meses que siguieron a la remisión de los artículos, los científicos discutieron públicamente, a veces a gritos, sobre la letalidad de los nuevos virus y el tipo de restricciones, si fuera el caso, que deberían aplicarse para trabajar con virus de la gripe H5N1 [*véase* «Palos en las ruedas», por A. García Sastre, en Investigación y Ciencia, abril de 2012]. La práctica científica, que se nutre del flujo libre de la información y de la tendencia de los investigadores a seguir su curiosidad allí donde les pueda llevar, choca con la necesidad de salvaguardar la seguridad de la población frente a un patógeno que pudiera convertirse en un arma de destrucción masiva, tan devastadora y difícil de manejar como un arma nuclear.

LA AMENAZA NATURAL

El primer caso registrado de gripe aviar en una granja tuvo lugar en el norte de Italia en 1878. Entonces se pensó que se trataba de una forma virulenta de cólera. En 1901, los científicos

EN SÍNTESIS

Las aves constituyen el reservorio natural de los virus de la gripe que a veces se transmiten a los humanos. Las cepas H5N1 despiertan especial preocupación entre los virólogos, ya que pueden causar una elevada mortalidad en las pocas personas que infectan, a partir, sobre todo, del contacto directo con las aves.

Tras los atentados del 11-S, la inversión estadounidense en defensa se disparó, lo que ha permitido crear en el laboratorio cepas del H5N1 que son transmisibles entre los mamíferos.

Ello ha dado pie a un debate entre los expertos en biodefensa, quienes avisan del riesgo potencial de las nuevas cepas del H5N1 y desean aplicar restricciones a su investigación, y los científicos, quienes opinan que ese tipo de estudios mejoraría la vigilancia de brotes naturales y su censura conllevaría más daños que beneficios.

determinaron que correspondía a algún tipo de virus. En 1955, descubrieron que era un virus de la gripe tipo A, semejante a las cepas que infectaban a los humanos, lo que más tarde llevó a Webster y a otros a preguntarse si había alguna relación entre los brotes de gripe aviar y humana.

La corazonada de Webster de pensar en las aves como el reservorio de los precursores de los virus humanos es ahora un saber común. Las aves silvestres transportan esos virus en el tubo digestivo sin caer enfermas y los transmiten a través de sus heces. Si un ave silvestre infecta a una gallina en una granja, el virus tiene la oportunidad de interactuar con un abanico de virus diferentes en estrecho contacto con cerdos y otros animales. Así ha sucedido en los mercados de animales vivos y en las granjas domésticas de China y del sur de Asia. Se sabe que los virus de la gripe tienen la capacidad de transferir genes a otros virus mediante una combinación de mutaciones y reagrupamientos [*véase* «Evolución vírica en la era genómica», por Raúl Rabadán; Investigación y Ciencia, abril de 2012]. Una granja abierta actúa como una convención de virus, en donde cepas diferentes intercambian material genético del mismo modo que los asistentes a un congreso intercambian tarjetas de visita.

En los últimos decenios, los virólogos mostraban preocupación por las cepas de H5N1 que circulaban por las granjas asiáticas. Los virus de la gripe A se clasifican en función de sus proteínas de superficie, la hemaglutinina y la neuraminidasa, la «H» y la «N» de su designación específica (el virus de 1983 era un H5N2). Si pudiera hablarse de personalidad en un virus, el H5N1 se calificaría de inquieto e imprevisible. Si bien se pensaba que el virus resultaba benigno para las aves silvestres, en 2005 miles de patos, gansos, gaviotas y cormoranes fueron hallados muertos en el lago Qinghai, en el centro de China, aparentemente a causa del H5N1. En la pasada década, el H5N1 ha matado civetas en Vietnam y tigres en un zoo tailandés.

También ha terminado con la vida de personas. Durante el brote de 1997 que afectó a aves de corral en Asia, un niño de Hong Kong de tres años se convirtió en la primera víctima mortal humana. Al acabar el año habían fallecido seis personas. Para frenar el brote, las autoridades de China y de los países vecinos supervisaron la matanza de millones de aves. Aun así, el virus resurgió en 2004 en Tailandia, Vietnam, China e Indonesia.

En total, unas 350 personas han muerto a causa del H5N1, la mayoría por contacto con aves. No es una cifra elevada, pero el virus, según la Organización Mundial de la Salud, provoca una tasa de mortalidad del 60 por ciento. En comparación, el virus de la gripe de 1918, que arrebató la vida a entre 20 y 50 millones de personas, presentaba una tasa de mortalidad del 2 por ciento. Desde que el pasado otoño se publicaron los trabajos de Kawaoka y Fouchier, la tasa real de mortalidad del H5N1 es objeto de un intenso debate. Algunos científicos, sobre todo Peter Palese, profesor de enfermedades infecciosas y catedrático de microbiología de la Escuela de Medicina Monte Sinaí, sostienen que los casos leves de H5N1 no se han informado en su totalidad o no se han detectado en los ensayos, lo que ha dado lugar a una infravaloración de su letalidad. Otros afirman que no todas las muertes por H5N1 se han comunicado, lo que también lleva a un cálculo erróneo de la mortalidad. Kawaoka y Fouchier han descrito que los virus que han creado en el laboratorio provocan una baja mortalidad entre los hurones infectados. Sea cual fuere el peligro que esos virus entrañan, el hecho de que el H5N1 posea la capacidad de propagarse fácilmente entre los humanos es motivo de preocupación.

En septiembre de 2001, en EE.UU. se utilizó como arma el bacilo del carbunco. Convertido en un fino polvo blanco que se envió por correo, mató a cinco personas y aterrorizó a una nación ya atemorizada por los atentados del 11-S. El gasto en biodefensa se disparó. Desde ese año, el Gobierno estadounidense ha invertido más de sesenta mil millones de dólares en almacenamiento de vacunas, vigilancia de enfermedades e investigación básica sobre posibles armas biológicas, incluida la gripe. El Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), la fuente de recursos más importante de EE.UU., triplicó su presupuesto de 2003 (de 17 a 50 millones de dólares) para las investigaciones sobre la gripe; en 2004 lo duplicó de nuevo hasta alcanzar los 100 millones de dólares. En 2009, la financiación alcanzó un máximo de casi 300 millones, aunque desde entonces la cifra ha descendido ligeramente. Kawaoka ha sido el destinatario de una parte de esos generosos recursos. Desde 2006 ha recibido casi 500.000 dólares anuales del NIAID para investigar «el potencial pandémico de los virus de la gripe H5N1», según informa la página web de los Institutos Nacionales de la Salud. Fouchier ha recibido sus fondos del grupo de Palese, en Monte Sinaí, que ha subcontratado el trabajo mediante una subvención del NIAID. El laboratorio de Fouchier ha creado mutaciones en un virus H5N1 para mejorar su transmisibilidad y, a continuación, ha introducido el virus en hurones hasta conseguir que se propagaran entre ellos a través de gotitas en el aire. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) cuentan también con un equipo que estudia la transmisibilidad del H5N1, pero no ha logrado tanto éxito como los grupos de Kawaoka y Fouchier.

EL ARMA

No obstante, años después del 11-S, la preocupación acerca de la posible utilización de la viruela como arma biológica eclipsó a la que despertaba la gripe. El virus que causa la viruela mata a una de cada tres personas infectadas y persiste durante años en sus huéspedes. Se declaró erradicada en 1979. Aunque oficialmente se guardan solo dos muestras bajo llave en Atlanta y Koltsovo, en Rusia, ha habido rumores persistentes acerca de otras muestras ilegales. En respuesta a los temores tras los atentados del 11-S, EE.UU. produjo cerca de 300.000 dosis de vacuna antivariólica que ahora se hallan en almacenes secretos distribuidos por todo el país.

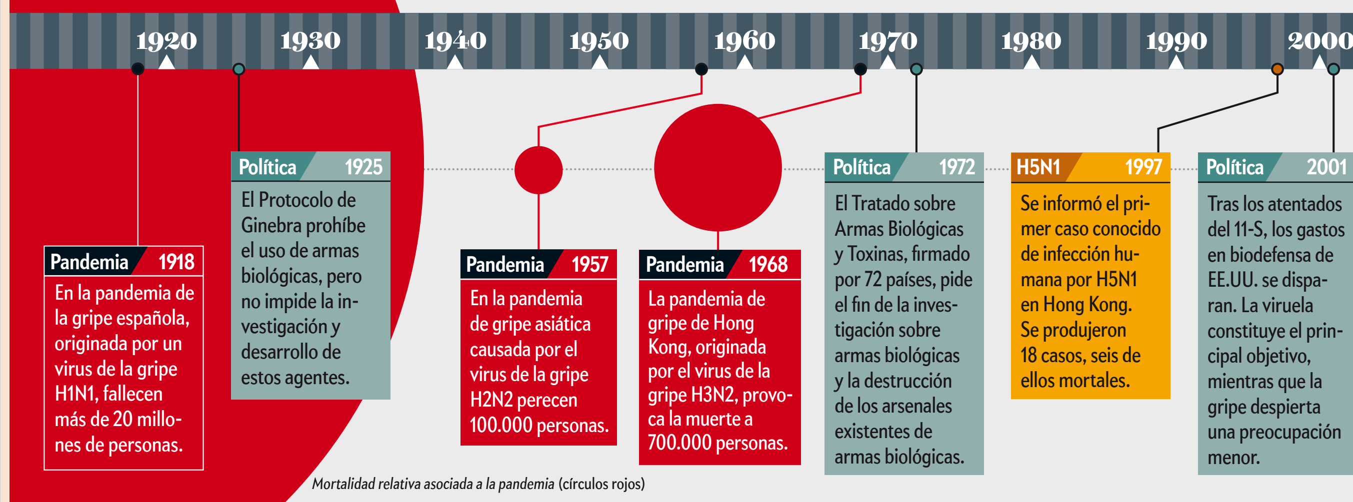
En 2005, la gripe formaba parte de la agenda sobre armas biológicas, pero los responsables en bioseguridad del Gobierno le concedieron un respiro. Los científicos habían conseguido reconstruir el virus de la gripe de la pandemia de 1918 a partir de muestras de tejido de restos humanos congelados en el hielo ártico. El Consejo Nacional Asesor de Ciencia para la Bioseguridad (NSABB) deliberó y decidió que los beneficios para la ciencia y la salud pública superaban los riesgos para la seguridad. Hace poco, el actual presidente del NSABB, Paul Keim, calificó de errónea tal decisión. El virus pandémico de 2009, un tipo H1N1 de baja patogenicidad, hizo esta cuestión irrelevante al conferir a la mayor parte de la población mundial una inmunidad, al menos parcial, frente al virus de 1918. Debido a que el H5N1 resulta nuevo para el sistema inmunitario humano, carecemos de resistencia natural contra él.

Algunos expertos en defensa consideran que los virus H5N1 de laboratorio creados por Fouchier y Kawaoka son potencialmente más peligrosos que el virus de la viruela. Los virus de la gripe resultan más contagiosos que los de la viruela y se propa-

HISTORIA DE LA GRIPE

Evolución de un arma biológica

La gripe ha causado pandemias desde hace mucho tiempo, pero el virus de la gripe aviar H5N1 se propaga con dificultad de una persona a otra. Nuevos hallazgos sugieren que la naturaleza o el terrorismo podrían cambiar tal situación y allanar el camino para la aparición de la gripe aviar como arma biológica. En los años noventa del siglo XX, diversos brotes de la cepa H5N1 entre las aves de corral en Asia alertaron a las autoridades sanitarias acerca de su potencial como cepa pandémica humana. Si un virus de la gripe muy patógeno llegara a propagarse tan rápido como el virus H1N1 de 2009, las autoridades tendrían poco tiempo para reaccionar. Desde los atentados del 11-S, la gripe (incluida la cepa pandémica de 1918) se ha considerado un arma biológica potencial.



Mortalidad relativa asociada a la pandemia (círculos rojos)

gan con mayor rapidez en la población humana, por lo que las autoridades sanitarias disponen de menos tiempo para proporcionar vacunas y tratamientos. Michael Osterholm, director del Centro para la Investigación y Prevención de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Minnesota y miembro del NSABB, hace hincapié en la transmisibilidad del virus de la gripe. La perspectiva de un virus H5N1 muy contagioso que produjera en los humanos una mortalidad próxima al 60 por ciento, como la observada entre las aves, es terrible. Como Osterholm ha señalado, incluso si la patogenicidad del H5N1 alcanzara solo el 20 por ciento, resultaría más mortífero que el virus de la pandemia de 1918. El pasado mes de diciembre, el NSABB pidió que se ocultaran algunos detalles de los estudios de Kawaoka y Fouchier, pero en marzo autorizó la publicación de los trabajos completos.

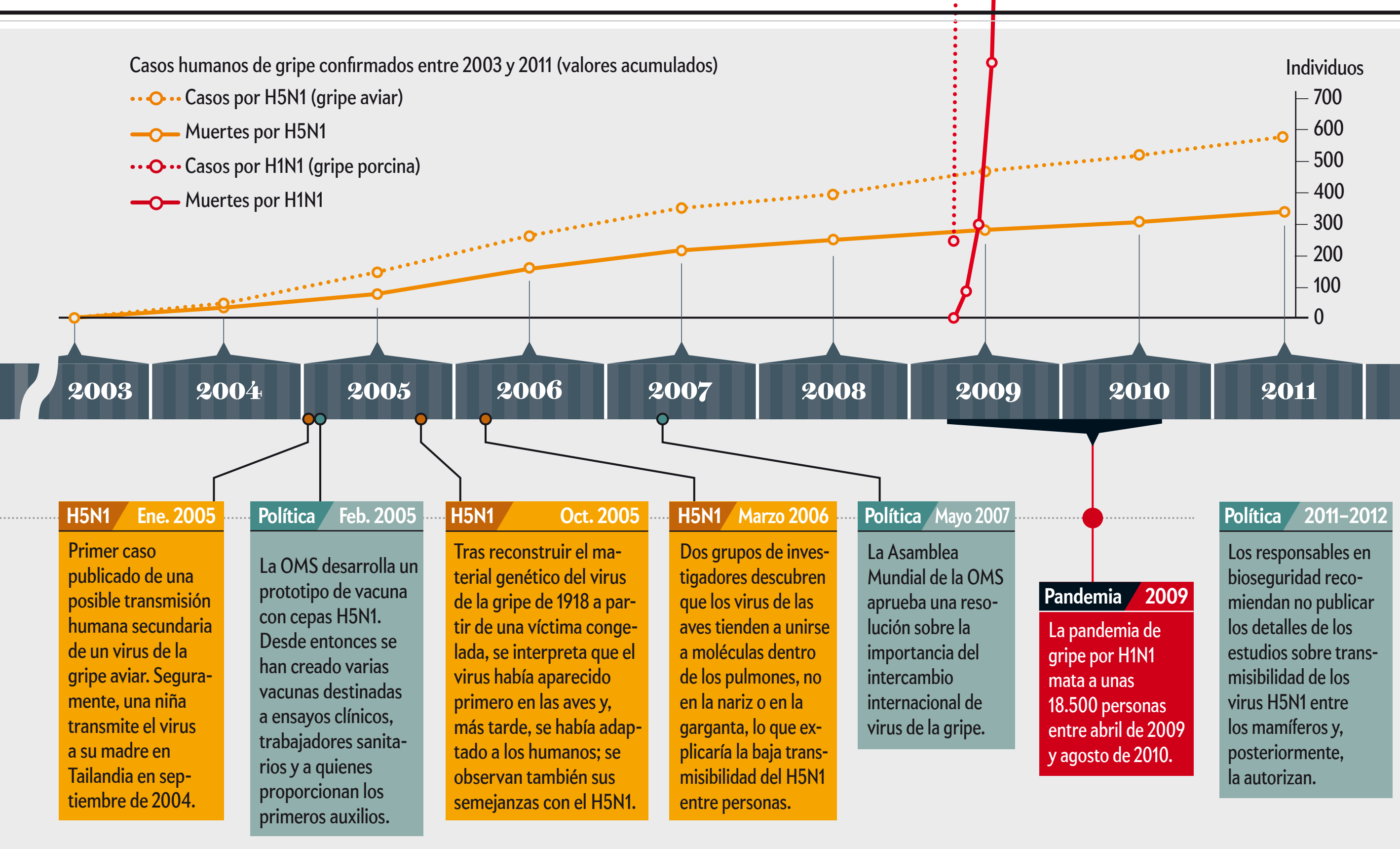
Los especialistas en bioseguridad concuerdan en que la gripe aviar o, más concretamente, el virus H5N1 transmisible entre mamíferos creado en el laboratorio, representa un arma biológica potencial que, al igual que la viruela, debe controlarse. Richard H. Ebright, experto en biodefensa y bioquímico de la Universidad Rutgers, opina que la existencia en sí del virus ya constituye un riesgo. «Hay el peligro de que se produzca una liberación accidental o de que alguien lo convierta en un arma».

Lo que más ha molestado a expertos en defensa y también a numerosos científicos es que la investigación se haya llevado a cabo sin ningún análisis previo de los beneficios y los riesgos. El NSABB, que tan solo constituye un consejo asesor sin responsabilidad de supervisión, no se involucró en el tema hasta ser incitado a ello por la Casa Blanca. En 2007, el equipo de John Steinbruner, del Centro para Estudios Internacionales y de Seguridad en Maryland, escribió un informe en el que se recomendaban «algunas restricciones en la libertad de acción en el campo de la investigación fundamental, donde la autonomía individual ha sido tradicionalmente valorada como la mejor de las razones». El informe fue ignorado durante mucho tiempo. No obstante, a raíz de la publicación de los trabajos de Fouchier y Kawaoka, el Gobierno estadounidense pidió a los diferentes organismos que financiaba que analizaran los riesgos de sus estudios con virus de la gripe H5N1 y la gripe de 1918.

Steinbruner y otros aconsejaron que se constituyera algún grupo de supervisión internacional, con cierto poder para imponer restricciones y controles obligatorios a investigaciones potencialmente peligrosas, al igual que la OMS hace ahora con la viruela. Según él, no se trataría de una protección sin fisuras, pero establecería las normas para que nadie pudiera encerrarse en un laboratorio y llevar a cabo tales experimentos por su cuenta. Un virus H5N1 diseñado para poder difundirse entre los mamíferos representa un agente de destrucción masiva comparable o superior a las armas nucleares. No basta, por tanto, que los científicos se muestren individualmente cuidadosos. Hay que conseguir un procedimiento de seguridad institucional.

¿Cuán restrictivos resultarán esos procedimientos? La tecnología de armas nucleares es materia militar clasificada, lo que significa que algunas investigaciones solo pueden realizarse en secreto. Por el contrario, la gripe constituye un asunto de salud pública mundial. La clasificación de algunos aspectos de la investigación sobre el H5N1 dejaría a los científicos y a los responsables de la salud pública en la más completa oscuridad acerca de una de las mayores amenazas mundiales para la humanidad. No obstante, numerosos expertos en seguridad están a favor de restringir los estudios sobre virus transmisibles a mamíferos a tan solo los laboratorios más seguros, lo que excluiría aquellos donde Kawaoka y Fouchier llevaron a cabo su tra-

FUENTES: «GRIPE AVIAR H5N1: CRONOLOGÍA DE LOS PRINCIPALES ACONTECIMIENTOS», POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. 13 DE DICIEMBRE DE 2011 (*datos cronológicos del H5N1*); OMS (*casos humanos de H5N1 y H1N1*).



bajo. Tales restricciones pondrían la investigación fuera del alcance de muchos científicos.

Numerosos investigadores han defendido con fervor el trabajo de Kawaoka y Fouchier con el argumento de que, cuanto más sepamos sobre el H5N1, mejor podremos protegernos de la amenaza natural. Opinan que la ciencia avanza mejor cuando no se le ponen trabas. Conocer con precisión los componentes genéticos que confieren al H5N1 los rasgos de letalidad y transmisibilidad permitiría a los expertos en salud estar al tanto de la aparición en la naturaleza de cepas nuevas peligrosas, con lo que dispondrían de mayor tiempo para hacerles frente. Una vez que ha surgido un virus nuevo de la gripe humana y ha comenzado a propagarse, es demasiado tarde para detener la primera oleada de infecciones. Por regla general, la producción de una vacuna antigripal tarda seis meses, a veces más. Cuando el virus H1N1 fue identificado por las autoridades sanitarias en abril de 2009, ya se había extendido por México y EE.UU. y estaba a punto de convertirse en una pandemia.

Por otra parte, uno de los componentes genéticos responsable de la transmisibilidad del H5N1, descubierto por Kawaoka, se ha observado en los virus salvajes, lo que sugiere que el peligro sigue acechando. Según opina Kawaoka en un ensayo escrito en *Nature*, debido a que en la naturaleza pueden aparecer las mutaciones del H5N1 que lo hacen transmisible a los mamíferos, sería irresponsable no estudiar el mecanismo subyacente. El investigador ha declinado ser entrevistado para el presente artículo. Fouchier ha defendido su trabajo en los mismos términos.

No obstante, conocer los detalles genéticos de los virus de la gripe potencialmente letales tiene escasa utilidad si se carece de fondos, contactos o acceso a los animales en libertad. Durante los brotes del H5N1, los virólogos comenzaron a controlar de forma estricta los mercados de animales vivos del sur de China, pero estas medidas no se aplicaron debidamente en todo el país ni en el sudeste asiático. En EE.UU., las explotaciones ganaderas prohíben a menudo a las autoridades sanitarias hacer análisis a sus cerdos, a pesar de que se sospecha que los precursores del H1N1 responsable de la pandemia de 2009 surgieron en las granjas porcinas del país años antes de aparecer en México [*véase* «Fábricas de gripe», por Helen Branswell; Investigación y Ciencia, marzo de 2011].

Puede que la vigilancia no baste para prevenir las pandemias humanas. «Ahora estamos mejor preparados que cuando tuvo lugar la pandemia por H1N1», comenta Nancy Cox, directora de la Sección para la Gripe de los CDC, «pero el mundo no está preparado ante la aparición de un virus de la gripe muy contagioso y patógeno en los humanos. Sinceramente, no creo que lo esté hasta que dispongamos de una vacuna universal que proteja frente a todas las cepas». Pero el desarrollo de tal vacuna no parece inmediato, lo que nos deja en la incómoda posición de saber mucho, pero todavía demasiado poco.

Fred Guterl es editor de *Scientific American*.

PARA SABER MÁS

Controlling dangerous pathogens. John Steinbruner, Elisa D. Harris, Nancy Gallagher y Stacy M. Okutani. Informe del CISSM, Escuela de Salud Pública, Universidad de Maryland, marzo de 2007.
The history of avian influenza. Blanca Lupiani y Sanjay M. Reddy en *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Disease*, vol. 32, n.º 4, págs. 311-323, julio de 2009.
The potential for respiratory droplet-transmissible A/H5N1 influenza virus to evolve in a mammalian host. C. A. Russell et al., en *Science*, vol. 336, págs. 1541-1547, junio de 2012.

82

INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

Agosto 2012, Número 431

ARTÍCULOS